



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

**MICROBIOTA VAGINAL Y PROBIÓTICOS.
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE
INFECCIONES VULVOVAGINALES
RECURRENTES**

Alumna: Moreno Pérez, María Ángeles

Tutor/a: José Manuel Martínez Martos

Dpto: Departamento de Ciencias de la Salud

En Jaén, a 8 de abril de 2022

ÍNDICE

Resumen-Abstract. Palabras clave	3
1. Introducción	4
1.1. <i>Microbioma vaginal</i>	4
1.2. <i>Mecanismos de defensa natural del tracto vaginal</i>	5
2. Composición de microbiota sana VS disbiosis	5
2.1. <i>Factores que pueden alterar el equilibrio de la microbiota vaginal</i>	7
3. Vaginitis	9
3.1. <i>Infecciones más prevalentes</i>	10
4. Microbiota vaginal sana y papel en la fertilidad. Salud reproductiva y obstétrica	13
5. Tratamiento	14
5.1. <i>Tratamiento convencional</i>	15
5.2. <i>Uso de probióticos como terapia para restaurar el ecosistema vaginal.</i>	
<i>Evidencia científica</i>	16
5.3. <i>Riesgo y seguridad de los probióticos</i>	23
6. Papel de la enfermería	24
7. Conclusión	25
Bibliografía.	

Resumen

La salud obstétrica y reproductiva de la mujer está en creciente investigación en los últimos años. Un problema de alta prevalencia y trascendencia son las infecciones vaginales y la recurrencia a la que suelen tender. Las más frecuentes son la vaginosis bacteriana, involucrada en el 40-50% de los casos de vaginitis, y la candidiasis vulvovaginal, que supone alrededor del 20%. Estudios recientes analizan el papel de la microbiota vaginal en la enfermedad y la relación entre la disbiosis (estado alterado de la microbiota) e infecciones vaginales y cómo se podría prevenir o reducir la incidencia al restaurar el microbioma vaginal natural. Múltiples consecuencias de salud reproductiva se derivan de las alteraciones y las invasiones microbianas en el tracto vaginal, con lo cual es un problema a abordar. El uso descontrolado de antibióticos y antimicóticos para tratar este tipo de problemas supone, no sólo la resistencia a este tipo de medicamentos sino también la potenciación de la disbiosis. En esta revisión se pretende analizar la eficacia de terapias complementarias a las tradicionales para tratar infecciones vaginales como el uso de probióticos para restablecer el ecosistema vaginal.

Abstract

Women obstetric and reproductive health investigation have increased from the last years. Vaginal infections are a prevalent issue that is prone to suffer recurrences in most of cases reported. Bacterial vaginosis is the most frequent cause of vaginitis, relating around 45% of them, followed by candidiasis vulvovaginal, that related 20%. Recent studies analyse the role of vaginal microbiota on illness, the relation of dysbiosis (microbiota altered state) to vaginal infections and how could be possible to reduce the incidence or prevent the infection by reinstating natural vaginal microbiome. Alterations and microbial invasion in vaginal tract have numerous consequences on reproductive and fertile health, so is important to deal with it. Excessive use of antibacterial and antifungal medicine to cure these diseases cause

resistance to them and increase the level of dysbiosis. This review pretends to be an analysis of alternative therapies effectiveness like probiotics.

Palabras clave: Bacterial vaginosis, candidiasis, dysbiosis, lactobacillus, microbiome, probiotics, vaginal infections, vaginal microbiota.

1. Introducción

Desde los recientes estudios del Human Microbiome Project (HMP), que se dedica a la elaboración de los perfiles de las comunidades de las microbiotas en el ser humano, se ha destacado la relevancia del microbioma en el marco de la salud y su influencia en la enfermedad [1]. Las infecciones vaginales son un campo del que todavía se desconoce información, y es por ello que, estando en su máximo auge de investigación científica, se está abriendo camino a la exploración de nuevos tratamientos y estrategias de prevención, investigando su relación con el desequilibrio de la microbiota vaginal.

1.1. *Microbioma vaginal*

El tracto genital femenino está colonizado por una gran variedad de microorganismos que se encuentran en un equilibrio dinámico y protegen a la mucosa vaginal de la invasión de patógenos. A este conjunto de huéspedes se le denomina microbiota, microbioma o flora vaginal. Cohabitan tanto comunidades bacterianas, por ejemplo, del género *Lactobacillus* y otras bacterias anaerobias, como comunidades fúngicas, representadas principalmente por *Cándida Albicans* [2].

La variación del equilibrio en la colonización de estas especies en la flora vaginal se da por condiciones propiamente fisiológicas, como es el ciclo ovárico o las fases de la vida sexual y reproductiva de la mujer [3]. Sin embargo, ciertos hábitos o acciones pueden contribuir al desequilibrio patológico de las comunidades que habitan la mucosa. Además, existen factores

genéticos y ambientales que determinarían qué comunidades se es más propenso a tener en función de la etnia, localización geográfica, edad, etc [4].

1.2. *Mecanismos de defensa natural del tracto genital femenino*

Las características anatómicas y fisiológicas de los órganos genitales – corta distancia entre ano y uretra y medio húmedo – incrementan el riesgo de contraer infecciones. La naturaleza ha desarrollado una serie de mecanismos de defensa frente a microorganismos potencialmente patógenos que van variando a lo largo del ciclo vital. En la niña recién nacida, es el pH ácido lo que dificulta la proliferación excesiva de este tipo de invasores, bajo la influencia de los estrógenos de la madre del periodo intrauterino y tras la colonización por bacterias formadoras de ácido (*Lactobacillus acidophilus*). Durante los meses siguientes, el nivel de estrógenos y la comunidad de bacterias que acidificaban el medio van disminuyendo gradualmente, por lo que el pH se alcaliniza hasta un pH neutro. Si bien su organismo no ha desarrollado aún las moléculas necesarias que desencadenan los procesos que acidifican el pH, existen otras barreras que sirven de protección contra infecciones. La estrechez de la vagina, la adherencia de sus paredes, los pliegues y la presencia de himen son mecanismos físicos que compensan la falta de defensas bioquímicas durante esta fase. Durante la pubertad, incrementa el nivel de estrógenos y en el epitelio vaginal se forman nuevas capas de tejido, entre las cuales se acumulan células capaces de sintetizar glucógeno que permite el crecimiento de bacterias formadoras de ácido. En la madurez se desarrollarán futuras defensas que incluyen la intensificación de la exfoliación de las células epiteliales genitales, la formación de secreciones, pH específicos... [5].

2. **Microbiota sana VS disbiosis**

El propio microbioma determina la inmunidad y la protección que presentará la entrada de la vagina. La evidencia científica ha demostrado que existe una asociación entre la disbiosis vaginal, o desequilibrio de la composición microbiana, y el aumento de infecciones vaginales,

desde infecciones por bacterias y hongos como la vaginosis bacteriana (VB) y la candidiasis vulvovaginal (CVV), hasta infecciones de transmisión sexual como la tricomoniasis, el virus del papiloma humano (VPH), la Clamidia, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e incluso infecciones por herpes genital [6-10].

En una microbiota vaginal sana abundan las especies de lactobacilos, incluyendo *Lactobacillus Crispatus*, *Lactobacillus Gasseri*, *Lactobacillus Iners* y *Lactobacillus Jensenii*[10]. Las características de estas partículas les confieren propiedades antioxidantes, antibiopelícula, e inmunomoduladoras [11]. Además, tiene poder inhibidor de patógenos mediante la acidificación del medio a través de la conversión del glucógeno en ácido láctico tras un proceso metabólico y actividad antimicrobiana gracias a su capacidad de producción de peróxido de hidrógeno (H₂O₂).[2]

Es importante mantener un nivel adecuado de estas bacterias porque, como se ha comentado, la flora vaginal cuenta además con una gran variedad de microorganismos potencialmente patógenos, y una alteración de la comunidad microbiana puede rebasar el límite entre simbiosis e invasión, aumentando el riesgo de proliferación excesiva y adherencia al epitelio, con posibilidad de infección. Lo que eran huéspedes, se convierten en agentes infecciosos. A este estado de desajuste y desequilibrio de la microbiota se le denomina disbiosis, y puede ser consecuencia de múltiples factores.

En el siguiente esquema propuesto por M. Peters et al (Figura 1), se muestra la diferencia entre la colonización tolerada y asintomática de *C. albicans* y la invasión, con su consecuente respuesta inmunológica.

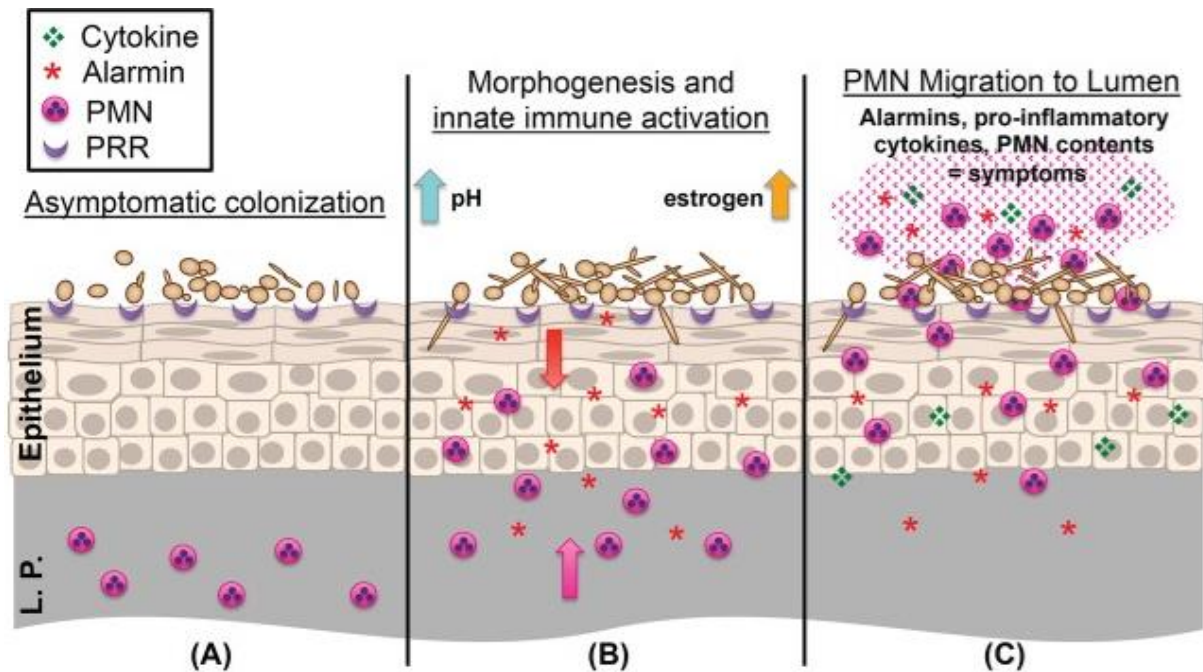


Figura 1. Estado de colonización asintomática del epitelio por *C. albicans* (A). Estado de invasión del epitelio por *C. albicans* (B). Respuesta inmunológica ante la invasión (C).

PRR: Receptores reconocedores de patrones

PMN: Leucocitos polimorfonucleares

Alarmin: Señalización proinflamatoria

Cytokine: Citoquinas

2.1. Factores que pueden alterar el equilibrio de la microbiota vaginal

El microbioma vaginal humano se puede alterar por diversas causas. Estas causas pueden ser meramente fisiológicas o asociadas a los hábitos y/o la conducta.

En relación a las causas fisiológicas, se ha demostrado que una condición de alto estrógeno influye en la microbiota de manera que su inmunidad es menor en comparación con una condición de menos estrógeno [12]. Esto se podría explicar comprendiendo el papel reproductivo de los ciclos ováricos. En la fase lútea, el organismo se prepara para recibir un cuerpo extraño que será el espermatozoide que debe fecundar a un óvulo previamente

madurado. Si la defensa de la microbiota en esta fase fuese demasiado reactiva, atacaría a este cuerpo desconocido y no tendría lugar la fecundación. Por lo tanto, entre los mecanismos que el cuerpo desencadena para potenciar la fertilidad y para recibir al futuro espermatozoide fecundador, se encuentra el aumento de estrógenos. Es por esta razón que las mujeres tienden a contraer infecciones mayormente en esta fase del ciclo, así como durante el embarazo y en otras situaciones donde el nivel de estrógenos sea alto, como por ejemplo en terapia de reemplazo de estrógeno o toma de anticonceptivos orales con alta concentración de estrógenos [2].

Relativo a la conducta, numerosos estudios confirman la relación entre disbiosis y uso de antibióticos, duchas vaginales, relaciones sexuales sin protección y exposición a disruptores endocrinos o sustancias químicas exógenas, estas últimas especialmente cuando el contacto es directo a través de productos de “higiene” [11,13].

También se ha comprobado que la dieta tiene un papel determinante en la composición de la microbiota. Por ejemplo, se ha demostrado que una exposición constante a estados hiperglucémicos tras las comidas puede aumentar el riesgo de infección por patógenos. El estrés oxidativo al que están expuestas las células tras la hiperglucemia y la consecuente producción de radicales libres desencadenan procesos inflamatorios que pueden afectar a la respuesta inmunitaria contra la sobrepoblación de microbios [14]. Una dieta alta en grasas, especialmente grasas saturadas, puede incrementar el pH vaginal, lo que favorece de nuevo el crecimiento de estos patógenos. Por otro lado, una dieta con niveles adecuados de ácido fólico, vitamina D, E, A y C, betacarotenos, calcio y betaína previene la inflamación y mejora la respuesta inmune [5].

Por último, existen diferentes composiciones de microbiotas que dependen de la individualidad de la persona, que a su vez dependen de factores genéticos y ambientales. Una microbiota vaginal en la que domina el género *Lactobacillus Iners* tiende más a la disbiosis que aquella que está dominada por *Lactobacillus Crispatus* [15].

Pese a que la disbiosis vaginal sea un proceso complejo y multifactorial, identificar algunas de las causas que aumentan el riesgo es crucial para la prevención y tratamiento precoz de las afecciones que puede desencadenar.

Tabla 1. Resumen de factores que aumenta o disminuye el riesgo de disbiosis

		Referencias
<i>Comunidad de lactobacilos</i>	Disminuye el riesgo	11
<i>Alta concentración de estrógenos</i>	Aumenta el riesgo	12
<i>pH básico</i>	Aumenta el riesgo	5
<i>Dieta alta en HC simples</i>	Aumenta el riesgo	14
<i>Dieta alta en grasas saturadas</i>	Aumenta el riesgo	5
<i>Químicos exógenos</i>	Aumenta el riesgo	13
<i>Duchas vaginales</i>	Aumenta el riesgo	11
<i>Dieta rica en antioxidantes</i>	Disminuye el riesgo	5

3. Vaginitis

La vaginitis refiere la condición donde la mucosa vaginal se encuentra inflamada y, normalmente, esa inflamación se acompaña de un flujo vaginal con signos de anormalidad. Cuando, además, se ve implicada la vulva, hablamos de vulvovaginitis. Los síntomas que entraña esta afección pueden incluir picazón o irritación vulvovaginal, disuria, dispareunia y sangrado leve. Es provocada generalmente por infecciones vaginales, aunque también puede darse por reacciones alérgicas, tras el contacto con sustancias irritativas o por atrofia vaginal [16].

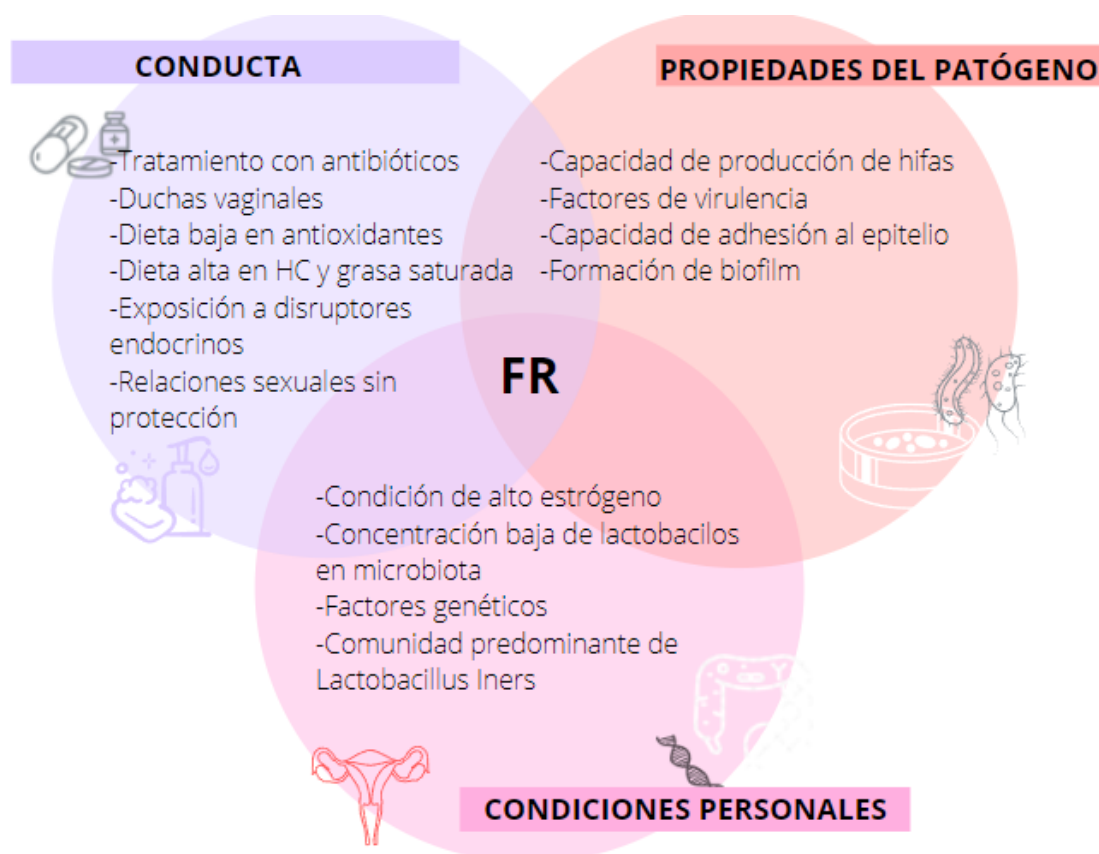


Figura 2. Factores de riesgo de infección por invasión de patógenos.

3.1. Infecciones vaginales más prevalentes

La vaginosis bacteriana (VB) es el tipo de infección más prevalente y comprende el 40-50% de las vaginitis que se diagnostican y afecta, al menos una vez en la vida, aproximadamente al 29% de las mujeres en edad reproductiva [5, 16]. Las tasas de recurrencia de esta infección actualmente son altas, de aproximadamente de un 80% tras haber sido tratada eficazmente [17], lo que implica la necesidad e insistencia de encontrar medios de tratamiento alternativos que erradiquen la aparición nuevas incidencias o, en su defecto, conocer la(s) causa(s) latente(s) mediante las que se deriva en este tipo de infección, para así evitar que se produzca.

La bacteria que suele causar esta infección es *Gardnerella vaginalis* y forma parte del tracto vaginal [18]. Una proliferación excesiva de esta bacteria y un desequilibrio con las bacterias que mantienen el medio vaginal acidificado y protegido de agentes externos, ocasiona la infección.

Un 50% de las mujeres que atraviesan la infección lo hacen de manera sintomática, y experimentan sensación de picazón en la vagina, secreciones de flujo anormal, de color grisáceo y con olor fuerte, con aumento del pH vaginal [17]. El diagnóstico clínico de esta afección se lleva a cabo a través de la conjunción de sintomatología, anamnesis física y pruebas de laboratorio, que se reúnen en los criterios de Amsel [16].

Tabla 2. Criterios de Amsel para el diagnóstico de VB (Anexo 1).

<i>Es necesario cumplir al menos 3 de las 4 condiciones para el diagnóstico de VB.</i>	pH >4.5
	Test de aminas +
	Presencia de células clave
	Flujo vaginal aumentado, homogéneo y grisáceo, con olor a pescado.

La tinción de Gram (Figura 3) es la prueba diagnóstica más precisa, ya que *Gardnerella vaginalis* tiene una alta sensibilidad y especificidad por esta prueba [16].

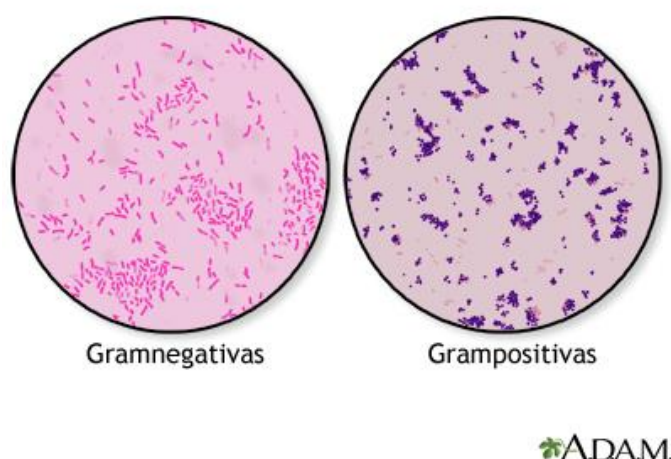


Figura 3. Tinción de Gram.

La evidencia científica ha confirmado que la VB se asocia con un aumento del riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual, como la gonorrea, la tricomoniasis, la clamidia, el virus de la inmunodeficiencia humana, el herpes simple y el virus del papiloma humano [18]. Por otro lado, Salah et al. [19] ha afirmado que la vaginosis bacteriana tiene una fuerte relación con problemas de infertilidad: se estima que 1 de cada 5 pacientes que sufren de infertilidad han padecido vaginosis bacteriana.

En segundo lugar, la candidiasis vulvovaginal (CVV), supone el 20-25% de las vaginitis diagnosticadas [5]. Afecta hasta al 75% de las mujeres en edad fértil al menos una vez en su vida, y alrededor del 9% sufren recurrencias (por lo menos 3 episodios al año) [2]. Se trata de una infección provocada la mayoría de las veces por el hongo *Cándida albicans*, que habita en la mucosa respiratoria, gastrointestinal y, por supuesto, genitourinaria. Al igual que la VB, es producida por un microbio que habita con regularidad en la vagina pero de forma asintomática y, de igual modo, su presencia ocasiona síntomas tras una invasión descontrolada, que inflama la mucosa y produce factores de virulencia, desencadenando la infección por hongos con posibles síntomas de vulvovaginitis y un flujo vaginal pruriginoso, blanquecino y de textura grumosa [20]. El diagnóstico de la CVV se realiza mediante la expresión de los signos y síntomas característicos, la presencia de hidróxido de potasio en muestras del flujo vaginal o la prueba de sonda de hibridación de ADN [16].

La tercera causa más frecuente de vaginitis es la tricomoniasis, comprendiendo entre el 10% y el 15% del total que han sido diagnosticadas [5], por encima de la clamidia y la gonorrea. Es una infección producida por el parásito *Trichomonas vaginalis*. Los síntomas que causa esta infección son parecidos a los comentados, pero se caracteriza por desprender un flujo vaginal de color verdoso o amarillento, de olor fétido, con consistencia espumosa y que produce picor.

Existe evidencia de que esta afección está relacionada con parto prematuro, recién nacidos de bajo peso al nacer, ruptura prematura de la membrana placentaria y muerte neonatal [21].

Tabla 3. Resumen de los signos y síntomas característicos de VB, CVV y tricomoniasis [17, 20, 21].

	<i>Vaginosis Bacteriana</i>	<i>Candidiasis</i> <i>Vulvovaginal</i>	<i>Tricomoniasis</i>
<i>Color de la secreción</i>	Grisáceo	Blanquecino	Verdoso/amarillento,
<i>Olor de la secreción</i>	Fuerte, a pescado	Invalorable	Fétido
<i>Consistencia o textura de la secreción</i>	Abundante	Grumoso	Espumosa
<i>pH</i>	>4.5	<4.2	>4.5
<i>Otros</i>	-	Secreción pruriginosa	Secreción pruriginosa

4. Microbiota vaginal sana y papel en la fertilidad. Salud reproductiva y obstétrica

La evidencia apunta a que una microbiota vaginal sana, es decir, con una composición equilibrada de los microorganismos huésped y una alta concentración de lactobacilos favorece la salud reproductiva de la mujer. Además de los problemas de salud con los que están relacionadas las infecciones vaginales que hemos comentado, un desequilibrio de las comunidades que colonizan las mucosas vulvovaginales, cervicovaginales y endometrial se asocian también a trastornos hormonales, metabólicos y reproductivos [22].

Salah et al [20] confirmó la asociación entre infertilidad y microbiota atípica en el curso de una invasión bacteriana infecciosa, concluyendo que la detección y el tratamiento de vaginosis bacterianas mejoraban las tasas de embarazo.

Del mismo modo, un estudio observó que bajas concentraciones de lactobacilos podrían estar implicadas en fallos de implantación y aborto espontáneo de embriones fecundados in vitro [23].

La microbiota disbiótica también se ha asociado a partos prematuros [11].

Por otro lado, existe evidencia científica sobre la mejoría sintomática del síndrome del ovario poliquístico cuando la vagina está mayormente colonizada por lactobacilos, pudiéndose dar por administración externa [22].

Todas estas afirmaciones justifican la necesidad de abordar la situación desde una investigación profunda y especializada donde se planteen todos estos escenarios y se encuentren tratamientos seguros y eficaces, o bien se eduque en identificar que existe este problema y que puede ser el responsable de muchas afecciones a las que no se le había encontrado respuesta.

5. Tratamiento de la vaginitis y la disbiosis relacionada

Actualmente la aplicación de tratamiento para la restauración de la eubiosis vaginal no es muy común, principalmente porque la disbiosis de la microbiota no se considera patología, a pesar de los crecientes estudios que demuestran su estrecha relación con la enfermedad. Se trata, entonces, lo que sería la patología aguda, por ejemplo: en el caso de las infecciones vaginales se combatiría contra el agente infeccioso. Si se tratara de una bacteria, se trataría con antibióticos y si se tratara de un hongo, con antifúngicos.

En el caso de las vaginitis no infecciosas, el tratamiento sí se dirige a la causa subyacente. Por ejemplo, en vaginitis atróficas se aplican tratamientos hormonales [16]; ante una reacción alérgica, se retira el alérgeno, etc.

Esto lleva a cuestionarse: si la causa subyacente de muchas de las vaginitis infecciosas se debe a una disbiosis previa, ¿por qué no aplicar terapias que restauren la normalidad microbiana?

5.1. *Tratamiento convencional*

Las guías de práctica clínica más actualizadas acerca del tratamiento de las vaginitis postulan el uso de medicamentos antimicrobianos para combatir la infección.

Frente a la VB, el metronidazol oral, metronidazol intravaginal y la clindacimina intravaginal son los fármacos de elección. Aunque han demostrado ser efectivas, no son opciones válidas como tratamiento a largo plazo, pues no previenen futuras recurrencias y son bastante frecuentes [17].

Por otra parte, para la CVV se eligen formulaciones antimicóticas como los azoles, siendo los fármacos de elección el miconazol, el clotrimazol y el fluconazol. Estas formulaciones suelen presentarse en forma de crema tópica u óvulos vaginales, siendo de administración directa en la vagina y atacando con mayor eficacia al huésped invasor. De igual forma, se ha comprobado que no son eficaces a largo plazo [24].

Siendo tan frecuentes las recaídas en mujeres que ya han pasado la infección al menos una vez, es de vital importancia encontrar una alternativa de tratamiento que no genere resistencia. El uso continuado y frecuente de antibióticos y antifúngicos crea resistencia a estos medicamentos [11], siendo por lo tanto menos eficaces cada vez y poniendo en peligro a la persona que los usa por tres razones: la necesidad de un antibiótico ante otra infección más severa, la propia alteración de la microbiota debido al uso, como se ha comentado anteriormente y la eliminación de bacterias beneficiosas.

Es por ello que está siendo ampliamente estudiado el uso de los probióticos como alternativa de tratamiento más segura que los antimicrobianos y prevención de futuras recaídas, con el fin de prevenir complicaciones obstétricas y ginecológicas derivadas de la disbiosis en estados de infección.

5.2. *Uso de probióticos como terapia para restaurar el ecosistema vaginal.* *Evidencia científica.*

Esta revisión propone el uso de probióticos apoyándose en las propiedades de los lactobacilos que le confieren la capacidad de crear una barrera protectora en la flora vaginal.

Los lactobacilos son moléculas que se caracterizan por ser grampositivas, microaerófilas, que habitan en medio ácido, no producen esporas y son capaces de producir ácido láctico, sales biliares hidrolasas, ácidos orgánicos y compuestos antimicrobianos, lo que les confiere actividad inhibidora de patógenos. También tienen actividad antibiofilm y antioxidante, es decir, protegen de las bacterias potencialmente patógenas desprendiendo su matriz protectora, y del daño oxidativo que producen los radicales libres, lo cual es muy interesante en términos de salud [11]; Se ha demostrado además su papel modulador del sistema inmune [25]. Estas moléculas se adhieren al epitelio y lo colonizan compitiendo contra otros microorganismos.

Suelen estar presentes en cantidades considerables como parte de la microbiota vaginal saludable y gracias a sus características el ambiente húmedo y susceptible de invasiones por patógenos de la vagina se encuentra protegido. Asimismo, también se pueden aportar a través de la dieta, tomando alimentos fermentados como el yogur, el kéfir, el chucrut, ciertos encurtidos... De esta manera se confieren los beneficios de estos microorganismos que colonizarán la microbiota una vez ingerido.

Investigaciones recientes proponen la administración externa de distintas cepas de probióticos, incluido el género *Lactobacillus*, como método preventivo o como tratamiento para la vaginitis, por medio de suplementación vía oral e intravaginal. Se hipotetiza que la suplementación externa con probióticos podría restaurar el equilibrio de las especies colonizadoras de las microbiotas, alcanzando de nuevo el estado de eubiosis saludable.

Un estudio piloto aleatorizado y controlado con placebo realizado en 2017 demostró que la administración oral de distintas cepas de probióticos sería suficiente para colonizar el tracto vaginal y mantener las mismas propiedades antimicrobianas que se detectaron in vitro [26]. Esta información otorga la base para estudiar el efecto de la colonización de estas especies sobre los distintos tipos de vaginitis.

En 2011 se propuso un ensayo en el que se analizó la tasa de recurrencia de infecciones del tracto urinario en mujeres que habían padecido una infección y habían sido tratadas con antimicrobianos, comparando un grupo al que había sido administrado *Lactobacillus crispatus* vía intravaginal frente a un grupo al que se le administró placebo. Los resultados confirmaron que aquellas que recibieron placebo tuvieron una tasa de recurrencia mayor [27]. Sin embargo, las limitaciones de este estudio al no concretar el tipo de infección que padecían y, por lo tanto, desconociendo el microorganismo causante, no determinan de manera totalmente fiable la efectividad del probiótico sobre un microbio u otro.

Las investigaciones más recientes analizan el efecto de los lactobacilos frente a microorganismos específicos. En esta revisión sintetizaremos las conclusiones de estudios que han observado el impacto sobre vaginosis bacterianas por un lado y en candidiasis vulvovaginales por otro.

El interés por avalar la eficacia de este tipo de tratamientos viene de la necesidad de encontrar alternativas a los medicamentos que se usan habitualmente porque se genera resistencia a medida que recidivan las infecciones.

A continuación, se muestran los resultados de distintos ensayos en los que se administran probióticos durante o tras episodios de vaginosis bacteriana:

	<i>Métodos</i>	<i>Efectos observados</i>
Lucía Bertuccini et al. 2017. [28] <i>“Efectos de Lactobacillus rhamnosus y Lactobacillus acidophilus sobre patógenos vaginales bacterianos.”</i>	Se realizó un ensayo de cocultivo líquido que simulaba las secreciones del tracto vaginal donde se incubaron cepas de Lactobacillus (<i>L. acidophilus</i> GLA-14 y <i>L. rhamnosus</i> HN001) en combinación con cepas bacterianas (<i>G. vaginalis</i> , <i>A. vaginae</i> , <i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i>) por separado.	Se demostró la actividad microbicida de los lactobacilos frente a las cepas bacterianas propuestas, causando inhibición completa de su crecimiento a las 24h y 48h dependiendo de la cepa.
JM Bohbot et al. 2018. [29] <i>“Eficacia y seguridad de Lactobacillus crispatus IP 174178 liofilizado administrado por vía vaginal en la prevención de la recurrencia de la vaginosis bacteriana.”</i>	Se realizó un ensayo prospectivo, doble ciego aleatorizado a mujeres con al menos dos episodios de VB en el último año tratados efectivamente con metronidazol. Se administró Lactobacillus crispatus vía intravaginal durante 4 ciclos menstruales para prevenir la recurrencia de la VB.	Un 41% de las personas que tomaron placebo tuvo al menos una recurrencia de VB frente al 20% de los que tomaron probióticos. La administración de lactobacilos no tuvo efectos secundarios.

Marijn C. Verwijs et al. 2020. [30] <i>“Probiótico vaginal intermitente que contiene lactobacilos o uso de metronidazol para prevenir la recurrencia de la vaginosis bacteriana: un estudio piloto que incorpora microscopía y secuenciación.”</i>	Se asignaron al azar pacientes con VB tratadas con metronidazol durante los 7 días previos y se clasificó un grupo de control que sólo recibía EPS conductual y grupos de casos a quienes se administró metronidazol intermitente y cápsulas vaginales que contienen varias cepas de <i>Lactobacillus</i>.	La tasa de recurrencia de las pacientes tratadas con metronidazol intermitente en conjugación con probióticos vaginales disminuyó significativamente en comparación con el grupo control.
Nadia Recine et al. 2015. [31] <i>“Restauración de la microbiota vaginal: control biológico de la vaginosis bacteriana. Un estudio prospectivo de casos y controles utilizando Lactobacillus rhamnosus BMX 54 como tratamiento adyuvante contra la vaginosis bacteriana.”</i>	En este estudio la muestra se escogió entre mujeres diagnosticadas de VB. Se dividieron entre aquellas que estuvieron en tratamiento con metronidazol y aquellas con metronidazol combinado con probióticos (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> BMX 54) vía intravaginal.	Las pacientes que se suplementaron con probióticos mostraron un reemplazo de la microbiota vaginal después de dos meses y una disminución del pH a los 9 meses. La tasa de recurrencia fue significativamente baja en comparación con el grupo que no tomó probióticos.

Tras analizar los resultados obtenidos, podemos confirmar que la administración externa de dosis de cepas probióticas podría transformar la microbiota vaginal hasta un estado más saludable. Los estudios analizados utilizaron la vía intravaginal como medio de administración, por lo que no habría que tener en cuenta la variable de absorción que pudiese modificar el efecto como en la administración vía oral. Se muestra por tanto que la propensión a la recurrencia en episodios de vaginosis bacteriana disminuye considerablemente cuando el tratamiento antimicrobiano se combina con un tratamiento probiótico. Esto viene a decir que la recuperación a largo plazo se mejora con la suplementación de especies probióticas [27-31].

La candidiasis vulvovaginal también ha sido objeto de estudio para comprobar la eficacia de los probióticos a efectos de prevención y tratamiento. En la siguiente tabla se muestran los resultados de algunos de los ensayos más recientes donde se evalúa esta intervención.

	<i>Métodos</i>	<i>Efectos observados</i>
<i>Xin Yee Ang et al. 2022.</i> <i>[32]</i> <i>“Los probióticos reducen la candidiasis vaginal en mujeres embarazadas a través de la modulación de la abundancia de Candida y Lactobacillus en las regiones vaginal y cervicovaginal.”</i>	La muestra del estudio fue un total de 78 mujeres embarazadas con diagnóstico clínico de CVV. Un 50% recibió tratamiento con probióticos y el 50% restante, placebo, pero todas ellas se trataron además con clotrimazol.	Las pacientes que recibieron probióticos en adición al tratamiento mostraron una significativa reducción de la concentración <i>C. albicans</i> y <i>C. glabrata</i> tras las 8 semanas de tratamiento en comparación con el placebo.

Gert Bellen et al. 2020. [33] <i>“Impacto de un gel que contiene lactobacilos en la candidiasis vulvovaginal y el microbioma vaginal.”</i>	Se escogieron 20 mujeres con diagnóstico de CVV aguda. Durante 10 días siguieron un tratamiento en gel que contenía tres cepas de lactobacilos.	De las 20 mujeres, 9 no necesitaron completar su tratamiento con fluconazol; el resto sí. Aquellas que necesitaron medicación de rescate se consta que padecían una infección más grave (mayores concentraciones de hongos al inicio del estudio, mayor aparición de hifas y mayor número de infecciones previas). Las concentraciones de <i>C. albicans</i> en ambos grupos (tratadas y no tratadas además con fluconazol) resultaron similares al final del tratamiento, destacando que aquellas que tomaron fluconazol mostraron una reducción de lactobacilos en su microbiota vaginal. No se observaron efectos secundarios relacionados con el probiótico.
---	--	---

R Vladareanu et al. 2018. [34] <i>“Nueva evidencia sobre el producto oral L. plantarum P17630 en mujeres con antecedentes de candidiasis vulvovaginal recurrente (RVVC): un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.”</i>	Estudio aleatorizado, controlado con placebo. Se escogió una muestra de 93 mujeres con antecedentes de CVV recurrentes. Se administró una pauta de tratamiento con cápsulas de <i>L. plantarum</i> oral a un grupo y placebo control a otro.	Al finalizar el tratamiento, se registró una colonización mayor de lactobacilos en el grupo de intervención frente al grupo control. Se asoció además con la mejora de síntomas asociados a la CVV. Se sugiere la eficacia del tratamiento para prevenir recurrencias.
Allonsius et al. 2019. [35] <i>Inhibición de la morfogénesis de Candida albicans por quitinasa de Lactobacillus rhamnosus GG.</i>	Se realizaron cultivos de cepas de <i>Lactobacillus</i> aisladas en MRS y <i>C. albicans</i> en caldo con extracto de levaduras.	Se encontró en <i>L. rhamnosus</i>, <i>L. casei</i> y <i>L. paracasei</i> una proteína específica con actividad anti-hifa que tenía la capacidad de descomponer quitina, una molécula presente en las hifas que forma <i>C. albicans</i> y que son las responsables de su expresión virulenta.
Rosario Ruso et al. 2018. [36] <i>Ensayo clínico aleatorizado en mujeres con Candidiasis Vulvovaginal Recurrente:</i>	Se realizó en estudio a 48 mujeres con CVV confirmada y antecedentes de recurrencias. Un grupo recibió placebo y otro	En las mujeres tratadas con probióticos se observó una mejoría notable de los síntomas (picazón y secreción) y las tasas de

<i>Eficacia de probióticos y lactoferrina como tratamiento de mantenimiento.</i>	probióticos y lactoferrina como tratamiento coadyuvante de clotrimazol.	recurrencia fueron del 33,3% tras 3 meses frente al 91,7 de aquellas que sólo recibieron tratamiento con clotrimazol.
--	---	---

Tras interpretar los resultados de los ensayos más recientes en los que se ha intervenido con mujeres que padecían o han padecido candidiasis vulvovaginales, al menos un episodio, y estudiado el efecto de la administración oral de probióticos sobre la sintomatología, la concentración del hongo productivo y la recurrencia de la enfermedad, se ha demostrado que el ácido láctico inhibe el crecimiento de *Candida albicans* y que la colonización de la microbiota vaginal por lactobacilos previene las recurrencias de CVV. Aunque hay estudios que confirman que un tratamiento aislado con probióticos es suficiente para combatir infecciones leves, es decir, con concentraciones fúngicas moderadas y sin antecedentes previos que puedan ofrecer resistencia al tratamiento, hace falta más investigación con muestras más representativas [32-36].

5.3. Riesgo y seguridad de los probióticos (en experimentos)

Al ser una opción terapéutica interesante, es necesario determinar la seguridad de su aplicación y posibles efectos secundarios en diferentes grupos y de cada cepa. Teniendo en cuenta que de momento los ensayos clínicos no han reportado casos de efectos secundarios relacionados con la toma de probióticos, los estudios in vitro y en animales no han mostrado un riesgo mayor y el tiempo que llevan en uso, sobre todo porque se encuentran en alimentos que se consumen en la cotidianidad, se puede suponer que su uso es generalmente seguro. Sin embargo, es arriesgado confirmar que no existe riesgo. De hecho, la FDA (Administración

de Alimentos y Medicamentos) determinó algunas poblaciones que se encontrarían en riesgo potencial de efectos secundarios por ingesta de probióticos [37]:

- Personas en tratamiento con fármacos inmunosupresores, por enfermedades autoinmunes o trasplante de órganos o células madre.
- Personas con enfermedad intestinal activa o abdomen agudo.
- Personas que reciban quimioterapia o radioterapia por neutropenia.

6. Papel de la enfermería

Como profesionales de la salud los enfermeros tienen un papel protagonista en el abordaje de esta situación.

En primer lugar, existe un área muy importante en nuestra profesión que se llama prevención primaria, la cual no se plantea con la suficiente frecuencia como se debería. En la sociedad occidental en la que vivimos, se ha priorizado la cura de enfermedades por encima de la prevención de estas, alejándose de los hábitos saludables y acercándose a pastillas e intervenciones una vez la enfermedad se presenta. La información que tenemos acerca de las microbiotas y lo que sucede al alterarlas es muy valiosa en este plano. Nos hemos acercado a la causa subyacente de muchas de las afecciones que hasta ahora se han considerado oportunistas y sabemos cómo prevenirlas. Debemos promocionar la salud a través de la enseñanza del cuidado de nuestras microbiotas y la repercusión que tiene en nuestro estilo de vida.

Y, en segundo lugar, nuestro deber de abordar la salud a un nivel holístico obliga a preguntarse en qué otras áreas, a parte de la fisiológica, puede estar afectando el problema de salud a la persona que lo padece. En este sentido, tenemos que una infección vaginal con sintomatología de vaginitis que incluiría picazón, ardor y dolor, además de otras, supone un obstáculo a la hora de socializar, mantener relaciones sexuales, ir al trabajo... Si este problema

afecta con demasiada frecuencia a una misma persona, es evidente que no puede gozar plenamente de una sexualidad saludable, con toda la afectación psicológica que puede conllevar. También hemos visto que es una causa muy frecuente de alteraciones en la fertilidad de la mujer, por lo que es importante identificarla e intervenir con la mayor precocidad posible, antes de que el mal sea mayor, como hemos visto en situaciones de rotura prematura de membranas, aborto espontáneo, etc.

7. Conclusión

La investigación hasta ahora realizada sugiere la efectividad y seguridad de los probióticos en combinación con medicamentos antimicrobianos para la prevención de recurrencias y la restauración de microbiomas alterados.

Todo apunta a que ha nacido una vía de investigación en la que merece la pena indagar. Una alternativa a la medicina convencional donde no se cura por aplicaciones externas, sino que se potencian los mecanismos de defensa del propio sistema inmunológico. Se observa una tendencia en las nuevas generaciones a generar hábitos saludables alineados a lo que nuestro organismo, como animales, necesita. El conocimiento de nuestro cuerpo al nivel más microscópico y su funcionamiento, junto con la investigación de las propiedades de los elementos de la naturaleza, es una herramienta muy valiosa a favor de nuestra salud. Sin demonizar la medicina occidental, sugiero un equilibrio donde se complementen medicina occidental y ancestral, y se priorice la conservación de la salud frente a la cura de la enfermedad.

6. Bibliografia

1. Jason Lloyd-Price, Anup Mahurkar, Gholamali Rahnavard, Jonathan Crabtree, Joshua Orvis, A. Brantley Hall, Arthur Brady, Heather H. Creasy, Carrie McCracken, Michelle G. Giglio, Daniel McDonald, Eric A. Franzosa, Rob Knight, Owen White & Curtis Huttenhower. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature*, 2017. 550(7674), 61–66.
<https://doi.org/10.1038/nature23889>
2. Salwan Al-Nasiry, Elena Ambrosino, Melissa Schlaepfer, Servaas A. Morré, Lotte Wieten, Jan Willem Voncken, Marialuigia Spinelli, Martin Mueller and Boris W. Kramer. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms*, 2020. 8, no. 2: 144.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms8020144>
3. Al-Nasiry et al. 2020. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. *Frontiers in Immunology*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00378>
4. Vinod K. Gupta, Sandip Paul and Chitra Dutta. Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Frontiers in Microbiology*, 2017. 8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01162>
5. Malgorzata Mizgier, Grazyna Jarzabek-Bielecka, Kinga Mruczyk, Witold Kedzia. The role of diet and probiotics in prevention and treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in adolescent girls and non-pregnant women. *Ginekologia Polska*, 2020. Vol 91, No 7.
https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/67961
6. Anita Mitra, David A. MacIntyre, Julian R. Marchesi, Yun S. Lee, Phillip R. Bennett & Maria Kyrgiou. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?

Microbiome, 2016. 4, 58.

<https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-016-0203-0>

7. Janneke H. H. M. van de Wijgert. The vaginal microbiome and sexually transmitted infections are interlinked: Consequences for treatment and prevention. *Plos Med*, 2017. 14, 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002478>
8. Noa Ziklo, Miranda E. Vidgen, Kuong Taing, Wilhelmina M. Huston and Peter Timms. Dysbiosis of the Vaginal Microbiota and Higher Vaginal Kynurenine/Tryptophan Ratio Reveals an Association with Chlamydia trachomatis Genital Infections. *Frontiers*, 2018. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00001>
9. B. Shannon, P. Gajer, T. J. Yi, B. Ma, M. S. Humphrys, J. Thomas-Pavanel, L. Chieza, P. Janakiram, M. Saunders, W. Tharao. Distinct Effects of the Cervicovaginal Microbiota and Herpes Simplex Type 2 Infection on Female Genital Tract Immunology, *The Journal of Infectious Diseases*, 2017. Volume 215, Issue 9, Pages 1366-1375, <https://doi.org/10.1093/infdis/jix088>
10. Eastment MC, McClelland RS. Vaginal microbiota and susceptibility to HIV. *AIDS*, 2018. 32(6):687-698. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001768
11. Wallace Jeng Yang Chee, Shu Yih Chew & Leslie Thian Lung Than. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*, 2020. 19, 203. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4>
12. Vaishali R. Moulton. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Frontiers in immunology*, 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02279>
13. Margarita A., Yolanda G., Ana R. Endobolome, a New Concept for Determining the Influence of Microbiota Disrupting Chemicals (MDC) in Relation to Specific Endocrine Pathogenesis. *Frontiers in microbiology*, 2020. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.578007>

14. Van Ende, M., Wijnants, S., & van Dijck, P. Sugar Sensing and Signaling in *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Frontiers in Microbiology*, 2019. 10.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00099>
15. Verstraelen, H., Verhelst, R., Claeys, G., de Backer, E., Temmerman, M., & Vanechoutte, M. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora. *BMC Microbiology*, 2009. 9(1), 116. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-116>
16. Heather L Paladine. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Pubmed*, 2018. 97(5):321-329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29671516/>
17. Coudray, M. S., & Madhivanan, P. Bacterial vaginosis—A brief synopsis of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2020. 245, 143–148. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>
18. Ravel, J., Moreno, I., & Simón, C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2021. 224(3), 251–257.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.019>
19. Salah, R. M., Allam, A. M., Magdy, A. M., & Mohamed, A. S. Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2013. 167(1), 59–63.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.031>
20. Willems, H. M. E., Ahmed, S. S., Liu, J., Xu, Z., & Peters, B. M. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *Journal of Fungi*, 2020. 6(1), 27. <https://doi.org/10.3390/jof6010027>

21. Carlier, Y., Truyens, C., Deloron, P., & Peyron, F. Congenital parasitic infections: A review. *Acta Tropica*, 2012. 121(2), 55–70.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.10.018>
22. López-Moreno, Ana. 2021. Vaginal probiotics for reproductive health and related dysbiosis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine*, vol 10, 7, 1461. DOI: 10.3390/jcm10071461
23. Iolanda Garcia-Grau, David Perez-Villaroya, Davide Bau, Marta Gonzalez-Monfort, Felipe Vilella, Inmaculada Moreno, Carlos Simon. Taxonomical and Functional Assessment of the Endometrial Microbiota in A Context of Recurrent Reproductive Failure: A Case Report. *Pathogens*, 2019 8(4), 205.
<https://doi.org/10.3390/pathogens8040205>
24. Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David R. Andes, Cornelius J. Clancy, Kieren A. Marr, Luis Ostrosky-Zeichner, Annette C. Reboli, Mindy G. Schuster, Jose A. Vazquez, Thomas J. Walsh. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2016. 62(4), e1-e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
25. Maldonado Galdeano C., Cazorla S.I., Lemme Dumit J.M., Vélez E., Perdigón G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2019. 74(2), 115–124. <https://doi.org/10.1159/000496426>
26. Valerio Mezzasalma, Enrico Manfrini, Emanuele Ferri, Marco Boccarusso, Patrizia Di Gennaro, Irene Schiano, Angela Michelotti & Massimo Labra. Orally administered multispecies probiotic formulations to prevent uro-genital infections: a randomized placebo-controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet*, 2017. 295, 163–172.
<https://doi.org/10.1007/s00404-016-4235-2>
27. Ann E. Stapleton, Melissa Au-Yeung, Thomas M. Hooton, David N. Fredricks, Pacita L. Roberts, Christopher A. Czaja, Yuliya Yarova-Yarovaya, Tina Fiedler, Marsha Cox, Walter E. Stamm. Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of a *Lactobacillus*

crispatus Probiotic Given Intravaginally for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2011. 52(10), 1212–1217.

<https://doi.org/10.1093/cid/cir183>

28. Bertuccini, L., Russo, R., Iosi, F., & Superti, F. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* on bacterial vaginal pathogens. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2017. 30(2), 163–167.

<https://doi.org/10.1177/0394632017697987>

29. Bohbot, J., Daraï, E., Bretelle, F., Bami, G., Daniel, C., & Cardot, J. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized *Lactobacillus crispatus* IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 2018. 47(2), 81–86.

<https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.11.005>

30. Janneke H. H. M. van de Wijgert, Marijn C. Verwijs, Stephen K. Agaba, Christina Bronowski, Lambert Mwambarangwe, Mireille Uwizeza, Elke Lievens, Adrien Nivoliez, Jacques Ravel & Alistair C. Darby. Intermittent Lactobacilli-containing Vaginal Probiotic or Metronidazole Use to Prevent Bacterial Vaginosis Recurrence: A Pilot Study Incorporating Microscopy and Sequencing. *Scientific Reports*, 2020. 10(1).

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-60671-6>

31. Nadia Recine, Ettore Palma, Lavinia Domenici, Margherita Giorgini, Ludovica Imperiale, Carolina Sassu, Angela Musella, Claudia Marchetti, Ludovico Muzii & Pierluigi Benedetti Panici. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case-control study using *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis. *Arch Gynecol Obstet*, 2016. 293, 101–107. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3810-2>

32. Xin Yee Ang ,Uma Mageswary Mageswaran ,Yi Li Fiona Chung ,Boon Kiat Lee ,Siti Nur Afiqah Azhar, Nurhanis Syazni Roslan, Ili Farhana Binti Saufian, Nor Sheila Mustaffa. Probiotics Reduce Vaginal Candidiasis in Pregnant Women via Modulating Abundance of *Candida* and *Lactobacillus* in Vaginal and Cervicovaginal Regions. *Microorganisms*, 2022. 10(2), 285. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020285>

33. Eline F. M. Oerlemans, Gert Bellen, Ingmar Claes, Tim Henkens, Camille Nina Allonsius, Stijn Wittouck, Marianne F. L. van den Broek, Sander Wuyts, Filip Kiekens, Gilbert G. G. Donders & Sarah Lebeer. Impact of a lactobacilli-containing gel on vulvovaginal candidosis and the vaginal microbiome. *Scientific Reports*, 2020. 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64705-x>
34. Mark G Martens, MD, Bassem Maximos, MD, Thorsten Degenhardt, Ph.D, Karen Person, M.S, Stacey Curelop, MPH, Mahmoud Ghannoum, PhD, Stephen Brand, Ph.D. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oteseconazole (VT-1161) Oral Capsules versus Fluconazole and Placebo in the Treatment of Acute Vulvovaginal Candidiasis Episodes in Subjects with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis (ultraViolet). *Open Forum Infectious Diseases*, 2021. 8, S66-S67. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.107>
35. Allonsius, C. N., Vandenheuveld, D., Oerlemans, E. F. M., Petrova, M. I., Donders, G. G. G., Cos, P., Delputte, P., & Lebeer, S. Inhibition of *Candida albicans* morphogenesis by chitinase from *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Scientific Reports*, 2019. 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39625-0>
36. Russo, R., Superti, F., Karadja, E., & de Seta, F. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*, 2019. 62(4), 328–335. <https://doi.org/10.1111/myc.12883>
37. Doron, S., & Snyderman, D. R. Risk and Safety of Probiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 2015. 60, S129-S134. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>

